

岡山大学温泉研究所報告

第 8 号

昭和 27 年 11 月 発行

血清Mucoprotein含有量 (1) 正常人並に各種疾患患者に於ける血清Mucoprotein含有量

岡山大学温泉研究所内科

大 島 良 雄 上 田 良 雄

緒 言

最近 Mucoprotein に関する研究が急に盛になつてきたが、その方向は臨床医学面に於ては主としてウイルス感染と関係づけられたもの¹⁾ 癌診断と関係したもの^{2)-6), 31)}、及び結合組織の成分殊にヒアルロン酸に関係したものの⁷⁾⁻⁹⁾ 等に大きく分けることができよう。

著者は温泉浴が皮下結合組織に刺激作用を及ぼす事実がある一方に於て、¹⁰⁾ 間葉系を系統的に侵すことが知られているリウマチ性疾患が温泉療法の最も大きな適応症となつてゐる事実から温泉浴の結合組織に及ぼす作用を追及する必要を感じ、結合組織の基質を構成する重要な成分である Mucoprotein の多糖類部分の一であるコンドロイチン硫酸の医学的作用に就て若干の研究を行い既に二三の報告を行つてきた。¹¹⁾

今回は Winzler¹²⁾ の方法で血清の Mucoprotein を測定した成績と、血沈、高田反応、血清総蛋白量、血液ワ氏反応との関係を検討した成績とについて報告する。

実験方法と実験材料

Mucoprotein の測定は Winzler¹²⁾ に従ひ、血

清 2.00cc に 0.75M 過塩素酸溶液 8.0cc を加えて混和、濾液 5.00cc に 2N 塩酸に溶かした 5% リン。タングステン酸溶液 1cc を加え、15 分後に遠心し、上清を棄て、沈澱を 2 回 リン。タングステン酸溶液で洗滌した後、1/5 飽和炭酸ナトリウム水溶液 5.00cc を加えて沈澱を溶解せしめ、ビウレット試薬 1cc を加えて標準蛋白溶液に炭酸ナトリウムとビウレット試薬を上記と同様加えて発色せしめたものと比色した。

従つて此の場合測定せられたのは血清粘蛋白体中の蛋白体の部分のみの値であつて、Winzler 等によると血清 Mucoprotein 100 中蛋白 58.0 含水炭素 15.1、脂質 12.9、灰分 2.8 その他を含むという。

蛋白標準液として著者は人血清を使用、Kjeldahl 氏法で総蛋白量を測定し、15g/dl の食塩水で 150mg/dl の濃度になる様稀釈しておき、その 1.00cc を使つた。光電比色計又はブルフリツヒのフォトメーターがあれば緑 (S58) のフィルターが好都合である。

Winzler は Orcin 反応で Mucoprotein の多糖類部分の定量も行つており、Greenspan 等は

Anthrone 試薬で同じく多糖類を測定している。¹³⁾

血沈はウェスターグレン氏法で行い、表には1時間値(37°C)をかかげた。

総蛋白量は屈折計法による。

高田反応は Jezler 法により,¹⁴⁾ フ氏反応は Browning 法の緒方氏変法¹⁵⁾ に準じた。

被験血液は当研究所の職員、入院並に外来

第1表 血清M.P.含有量 mg/dℓ

	例数	範 囲	平均
健 康 成 人 男	10	85—134	110
〃 女	6	97—108	101
信 頼 限 界 (0.01)		94—120	
棄 却 限 界 (0.05)		68—146	
関 節 リ ウ マ チ	15	107—232	150
癌	30	89—308	138
肺 炎	3	161—198	179
肝 炎	5	144—201	174
急 性 胆 嚢 症	13	88—167	134
急 性 心 内 膜 炎	1	208	
肺 結 核	35	93—185	112
梅 毒	28	65—201	118
胃、十二指腸潰瘍	46	83—167	113
蛔 虫、鉤 虫 症	28	78—139	106
虫 垂 炎	4	107—146	125
高 血 圧	6	89—198	110
心 瓣 膜 症	5	65—150	110
腎炎、尿路疾患	9	86—154	118
骨 折	3	103—158	128
妊 娠	12	76—134	105
偏 頭 痛	7	89—122	107
≤ 20 年	20		117
20 — 40 年	130		117
40 年 ≤	110		119
男 患 者	160		122
女 患 者	94		119

患者から採取した。

実 験 成 績

(1) 各種疾患の血清Mucoprotein含有量

第1表にかかげた如く健康成人男子10名の値は85—134 平均110mg/dℓ, 女子6名の値は97—108 平均101mg/dℓ, で有意の差はなく、之等の値より危険率0.01の信頼限界を求めると94—120mg/dℓが得られ、危険率0.05の棄却限界は68—146mg/dℓとなつた。

総数300例の測定中棄却の下限界68mg/dℓより小なる値は1例の梅毒性大動脈閉鎖不全症のみであつた。

棄却の上限146mg/dℓを超える値を示した疾患と比較的多数の同一疾患患者の測定が行われた疾患とについての測定値を第1表にかかげた。

Winzler,²⁾ Greenspan,¹⁶⁾ Bonilla,¹⁷⁾ Simkin¹⁸⁾等によると血清のMucoproteinは悪性腫瘍、肺炎、心筋梗塞、その他感染性疾患²⁹⁾ リウマチ、結核や重症腎疾患³⁰⁾ 等で高値を呈し、良性肝疾患¹⁶⁾ では低値を示すという。

著者の自験例に於て平均値が棄却限界(正常値の)の外に出た疾患は、関節リウマチ、(癌)、肺炎、急性肝炎であつて、関節リウマチ15例中(平均150mg/dℓ)8例、癌(肝癌2例、その他2例を除き凡て胃癌)30例(平均138mg/dℓ)中14例、急性肝炎5例中4例(平均174mg/dℓ)、肺炎3例中3例(平均179mg/dℓ)が正常の上限を超える値を示した。

亜急性心内膜炎は1例のみで208mg/dℓを示した。腺熱の1例も発熱期に260mg/dℓを示した。急性胆嚢炎や肺結核にも高値を示すものがあつたが、その率は比較的少く、正常限界をこえるものは前者13例中の3、後者35例中3例に過ぎなかつた。

胃癌は半数以上が異常高値を示したにもかかわらず、胃十二指腸潰瘍46例中異常値は胃潰瘍3例に過ぎなかった。

Tezok¹⁹⁾によると妊娠に際し血清の蛋白と結合した多糖類は著しく増加するというが、著者の測定した12例はその中3例が臨月にあつたにもかかわらず血清 M. P. は正常値を示した。

蛔虫症、鉤虫症の28例は急性胆嚢炎を起さない限り凡て正常値にとどまつた。その他神経症9例中2例、高血圧6例中1例、心臓ペん膜症6例中1例、骨折3例中1例、虫垂炎4例中1例、肝硬変3例中1例に高値をみた。バラチフスBの1例も高値を示した。

糖尿病2例、腹膜癒着、胸膜ベンチ、慢性頭痛、偏頭痛、筋肉痛、神経痛、頸腺結核、痔瘻、脊椎カリエス、慢性胃炎、囊肺症、気管支炎、大腸炎、アメーバ赤痢、炎性直腸狭さく、痔核、腰筋炎、アキレス腱離断、脚氣、脳出血乃至軟化、脊髄炎、更年期障碍、原発性不妊症、慢性子宮附属器炎、子宮後屈、特発性腎出血、慢性腎炎、ネフローゼ、膀胱カタル、腎結石等の症例（頭痛及び神経痛、筋肉痛を除く他は凡て1—2例宛のみ）では凡て正常範囲の値が得られた。

之等の患者を通じて、男女間に有意の差を認めず、20年まで、21—40年、41年以上の3階級に分けた年齢別にも有意の差が認められなかった。

次に高値を示した患者に於て、胃癌や胃潰瘍では之を摘出すると正常値に近づく経過が認められた。Winzler²⁾は肺炎患者に於て毎週の血清 Mucoprotein 量が疾病の経過につれて軽快してゆくことを示したが、著者は関節リウマチ、腺熱等に於ても同様の経過を認める

ことができた。

第2表 病気の経過と血清M.P.

病 名	姓 性	年	前	後
胃 癌 (摘出)	坂根 ♂	60	303	153
〃	若松 ♂	45	192	139
胃潰瘍 (切除)	中野 ♂	57	167	113
関節リウマチ	中村 ♀	23	232	104
〃	岡 ♀	29	209	145
腺 熱	山本 ♂	23	260	147
肝 炎	小椋 ♂	49	201	149
脊 髄 瘍	吉田 ♂	50	132	98

(2) 血液沈降速度と血清Mucoprotein

Linzenmeier²⁰⁾はムチンを血漿に加えると血沈が促進することを認めたが、最近高杉教授はヒアルロン酸が²¹⁾ 著者はコンドロイチン硫酸が血沈を促進せしめることを明にした。Sary²²⁾は血清蛋白に結合した含水炭素分が結核患者に於ては血沈と正相関の関係にあることを認め、血沈促進の原因に血清の糖蛋白体を重要視した。

著者は各種疾患計60例につき血清 Mucoprotein量とWestergren氏法による血沈値 (37°C 1時間値) とを比較した。

第3表 血沈と血清M.P.

粘蛋白体						
血沈	≤100	101-120	121-140	141-160	161≤	計
<20	5	5	5	1	0	16
<40	2	2	4	1	1	10
<60	2	3	0	0	0	5
<80	2	2	2	2	1	9
≥80	1	3	3	3	10	20
計	12	15	14	7	12	60

$$r = 0.471$$

$$\eta^2_{\eta x} = 0.285$$

$$\frac{\eta^2}{1-\eta^2} \frac{60-5}{5-1} = 5.48 > F_{55}^4 = 3.48 (0.01)$$

$$\text{回帰の直線性 } F_s = 1.64 < 2.78 = F_{55}^3 (0.05)$$

此の成績から相関係数を計算すると $r = +0.47$ を得た。回帰の直線性は危険率 0.05 で棄却されず、相関比は危険率 0.01 でも有意である。

即ち血沈の促進している場合には血清 Mucoprotein が増量している傾向がある。

併し個々の例をみると血沈促進の程度と血清 M. P. 量とは必ずしも並行してはいない場合があつた。

即ち血清 M. P. は血沈促進の有力な原因であろうが、血沈促進の原因が M. P. のみにあるのではないことがわかる。

(3) 血清高田反応と血清 M. P.

血清 M. P. の増量することが多かつた リウマチ、胃炎、癌、肝炎 (Greenspan³⁾ は良性肝疾患では M. P. の多糖類部分が蛋白分に比し増しているが、M. P. としては減少しているという) 等では高田反応が陽性のことが少くないので、高田反応の強さと血清 M. P. 量とを比較してみた。

第 4 表 血清高田反応と M. P.

高田 粘蛋	一	十	廿	卅	計
≤100	10	5	3	7	25
101—150	32	9	18	6	65
151—200	3	2	3	0	8
201≤	1	1	0	0	2
計	46	17	24	13	100

著者の例では第 4 表に示した様に 100 例につき高田反応と M. P. 間に有意の関係を認めることができなかった。

(4) 血清総蛋白量と血清 M. P.

Whipple²³⁾ 以来血液蛋白の調節に肝臓が最も重要な位置を占めていることは異論のない所となつたが、上記 Greenspan 等は血清 M.

P. の成生場所としても肝臓を想像している如くである。

第 5 表には日立製屈折計で測つた血清総蛋白量と血清 M. P. との関係を示したが、その間に特別な関係を認めることができなかった。

第 5 表 血清蛋白量と M. P.

総蛋 粘蛋	<100	101—150	151—200	201≤	計
—6.0	1	7	0	0	8
6.1—6.5	2	14	3	0	19
6.6—7.0	5	23	4	0	32
7.1—7.5	6	17	6	1	29
7.6—8.0	6	27	5	0	39
8.1—8.5	3	9	1	0	13
8.6<	3	5	0	0	8
計	26	102	19	1	148

(5) 血清ワ氏反応と血清 M. P.

梅毒は結核、リウマチと共に特異な肉芽組織を特徴とする慢性感染性疾患で、血液膠質の不安定を示す反応が出やすい疾患である。そこでワ氏反応陽性の 28 例をみるとその中に 4 例の異常 M. P. 値を認めたが、4 例中 2 例は肝炎及び心臓べん膜症で、潜伏梅毒は 4 例中の 1 例のみであり、その他の例についてみてもワ氏反応の強さと血清 M. P. 含有量の高さとの間には何等の関係も見出されなかつた。

第 6 表 血液ワツセルマン反応と血清 M. P.

粘蛋 WaR	<100	101—150	151—200	201≤	計
卅	6	9	0	0	15
廿	1	1	1	1	4
十	5	2	2	0	11
計	12	12	3	1	28

考 案

著者が得た正常血清 M. P. 値の信頼限界 94—120mg/dℓはWinzlerの 86.7 ± 9.5 とほぼ一致するが, Greenspan³⁾ 等の 57.6mg/dℓ 平均よりは高値である。

Winzler¹²⁾ は前述の方法で M. P. を測定すると, 過塩素酸で沈澱する蛋白中に M. P. が一部共沈する為に, 実際上の M. P. 量より凡そ 30% は低い値が出ることを注意している。Greenspan等の値はWinzlerの値より更に 30% 以上低い, Greenspanによると88人の成人の 95% は 45—70mg/dℓ の値を示し, 急性肝炎 38.6, 肝硬変 32.5, 閉塞性又は炎症性胆道疾患 82.9, 肝転移癌 116mg/dℓ の値が得られたという。

著者は癌, 肺炎, リウマチ, 心内膜炎等で血清 M. P. の高値を認めた点に於て Winzler, Bonilla, と一致したが, 肝炎に関しては Greenspan と異なる結果を得た。

之は病期による検討を必要とすると思われる。Waldron⁴⁾ は1950年にBrdickaのボラログラフによる癌反応の因子は血清の M. P. にあることを報告したが, 滝本教授⁵⁾ や武藤教授門下⁶⁾ も同様の結論に達しているものの如くで, 滝本教授はBrdickaの癌反応が癌の場合のみか炎症に際しても認められ, その因子がWinzlerの M. P. 分割にあることを発表している。

Glick²⁴⁾ 等によると血清のヒアルロニダーゼ抑制物質が, 細菌又はウイルス感染, 腫瘍, 出産後, リウマチ熱, 紅斑性狼瘡, 肝疾患の盛期に於て増加しているというが, 之は榊原教授がかかる抑制物質の増量と組織の破壊との間に何等かの関係を予想した根拠と共に, それと M. P. とが重要な関係を有するで

あろうことを想像せしめる。

結合組織の基質をつくる M. P. の多糖類成分としてコンドロイチン硫酸とヒアルロン酸とが注意せられているが, 正宗教授²⁵⁾ によるとヒアルロン酸はムコイチンと一致するという。しかれば結合組織の破壊が血漿中にムコイチンを含む Mucoprotein の増量を来す可能性は大きい。Hechter²⁶⁾ や Dortman²⁷⁾ 等が血清中の抑制物質の本態を多糖類又は蛋白質であると考えているのは此の点に於て興味が深い。

ヒアルロン酸はヒアルロニダーゼの作用基質であるから, その増量は外見上ヒアルロニダーゼの抑制となつてあらわれうるかもしれない。コンドロイチン硫酸もMeyer⁷⁾ 等によるとヒアルロニダーゼの作用を受けると共に, Day²⁸⁾ や著者¹¹⁾ によるヒアルロニダーゼの作用を抑制する働きがあるのであり, 含コンドロイチン硫酸糖蛋白体製剤が間葉系を侵す系統的な疾患であるリウマチに有効である事実¹¹⁾ の説明は此の方面からも与へられる可能性があろう。

結 論

Winzlerの方法で健康者16例その他総計300例の各種疾患患者の血清 Mucoprotein 量を測定し, 次の如き結果を得た。

1) 正常成人男子10例につき平均110mg/dℓ (85—134), 正常成人女子6例につき平均101mg/dℓ (97—108) の値が得られた。危険率 0.01 の信頼限界は 94—120mg/dℓ, 危険率 0.05 の棄却限界は 68—146mg/dℓ となつた。

2) 異常高値を示すことが多かつた疾患は関節リウマチ, 癌, 肺炎, 急性肝炎であつた。

3) 梅毒, 妊娠, 血清高田反応, 血清総蛋

白量と M. P. との間には一定の関係を見出せ
なかつた。

間、年齢の幼老間に有意の差を認めなかつ
た。

4) 血沈と血清 M. P. 含有量との間には正相
関が成立することを認めた。

(本論文の要旨は昭和27年4月日本内科学会
総会に於て発表した。)

5) 著者の検索した範囲では男女の性別

参 考 文 献

- 1) Burnet, F. M.: *Physiol. Rev.* 31 (2) 131—150, 1951 綜説。
 - 2) Winzler, R. J. & L. M. Smyth: *Journ. Clin. Investig.*, 27, 609—616, 1948.
 - 3) Greenspan, E. M. et al.: *Journ. Labor. & Clin. Med.*, 39 (1), 44, 1952.
 - 4) Waldron, D. M. & D. L. Woodhouse: *Nature*, 166 (4213), 186, 1950.
 - 5) 滝本庄蔵等: *日本内科学会雑誌*, 40 (12) 43, 昭27.
 - 6) 小林勝太郎, 横邦弘, 吉川俊一, 伊藤潤造: 38回 *日本消化機病学会口演*, 昭27.
 - 7) Meyer, K. & M. M. Rapport: *Science*, 113 (2943), 596—599, 1951.
 - 8) 加来道隆, 拡散因子: *日本医学雑誌社*, 昭25.
 - 9) 榊原什: *ヒアルロニダーゼと臨床*: *医学書院*, 昭25.
 - 10) 関正次: *日本温泉気候会誌*, 13 (3), 49—66, 昭22.
 - 11) 大島良雄: *本誌* (6) 52, 昭27.
〃 (7) 昭27.
 - 12) Winzler, R. J. et al.: *Journ. Clin. Investig.*, 27, 609—616, 1948.
 - 13) Greenspan, E. M., Graff, M. M. et al.: *Journ. Labor. & Clin. Med.*, 37 (5) 736, 1951.
 - 14) Jezler, A. u. H. Staub: *Klin. Mschr.* II, 1638, 1935.
 - 15) 緒方富雄: *血清学実験法*, 南山堂 昭19.
 - 16) Greenspan, E. M. et al.: *Journ. Labor. & Clin. Med.*, 39 (1) 44, 1952.
 - 17) Bonilla, W. A. and E. L. Hess: *New York Times* Sept 10, 1950.
 - 18) Silmkin, B. et al.: *Amer. Journ. Med.*, 6, 734—744, 1949.
 - 19) Tezok, O.: *Stary 氏論文より引用*.
 - 20) Linzenmeier: *Pflügers Archiv*, 181, 169, 1920; 186, 272, 1921.
 - 21) 阿部一治, 野口俊夫: *日本内科学会誌* 40 (12), 54, 昭27.
 - 22) Stary, Z., H. Bodur und F. Batijok: *Schweiz. med. Wschr.* (51), 1273—1275, 1951.
 - 23) Foster, D. P., and G. H. Whipple: *Amer. Journ. Physiol.*, 58, 407, 1922; Kerr, M. J., S. H. Hurwitz, and Mhipple, G. H.: *Amer. Journ. Physiol.* 47, 379, 1918.
 - 24) Glick, D. and G. G. Snively: *J. Clin. Investig.*; 21 (8) 1037—1090, 1950.
 - 25) 正宗一: *生化学* 23 (2—3), 176, 昭26.
 - 26) Hechter, O. & Scully, E. L.: *J. exper. Med.*, 86, 19—28, 1947.
 - 27) Dorfman, A. et al.: *J. biol. Chem.*, 174, 621—629, 1948.
 - 28) Day, T. D.: *Nature*, 4 166 (4227) 785—786, 1950.
 - 29) Kelley, V. C., Good, R. A., & Mcquarrie, I.: *Pediatrics*, 5, 824, 1950.
 - 30) Kelley, V. C., Good, R. A., and Glick, D.: *Jour. Clin. Invest.*, 29, 1500, 1950.
 - 31) Shetlar, M. R. et al.: *Cancer Res.* 10, 681, 1950.
- 1), 7), 8), 9) にのせられている原著の誌名は特に関係のないものを省略した。

STUDIES ON SERUM MUCOPROTEIN (1)
SERUM MUCOPROTEIN LEVEL IN NORMAL
AND PATHOLOGICAL STATES OF JAPANESE.

Yoshio OSHIMA and Yoshio UEDA
(BALNEOLOGICAL LABORATORY, OKAYAMA UNIVERSITY)

Serum mucoprotein level in 16 normals and 300 cases of diseased was investigated by Winzler's method. Using biuret reagent normal range of serum mucoprotein proved to be 94-120mg per cent.

Higher mucoprotein content was often recognized in rheumatoid arthritis, cancer, pneumonia, and hepatitis. High mucoprotein level in cancer or ulcer patients was decreased after their resection.

A positive linear correlation was shown between erythrocytes sedimentation rate and mucoprotein level in serum. But no close relation was observed between serum mucoprotein and Takata reaction, Wassermann reaction or total protein content in serum.
